

Aus der Chirurgischen Klinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Prof. Dr. med. K. Vosschulte

Plasmakininogenbestimmungen bei verschiedenen Schockformen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
JOACHIM MÜLLER
geb. in Halle/Saale

Gießen 1971

Aus der Chirurgischen Klinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Prof. Dr. med. K. Vosschulte

Plasmakininogenbestimmungen bei verschiedenen Schockformen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
JOACHIM MÜLLER
geb. in Halle/Saale

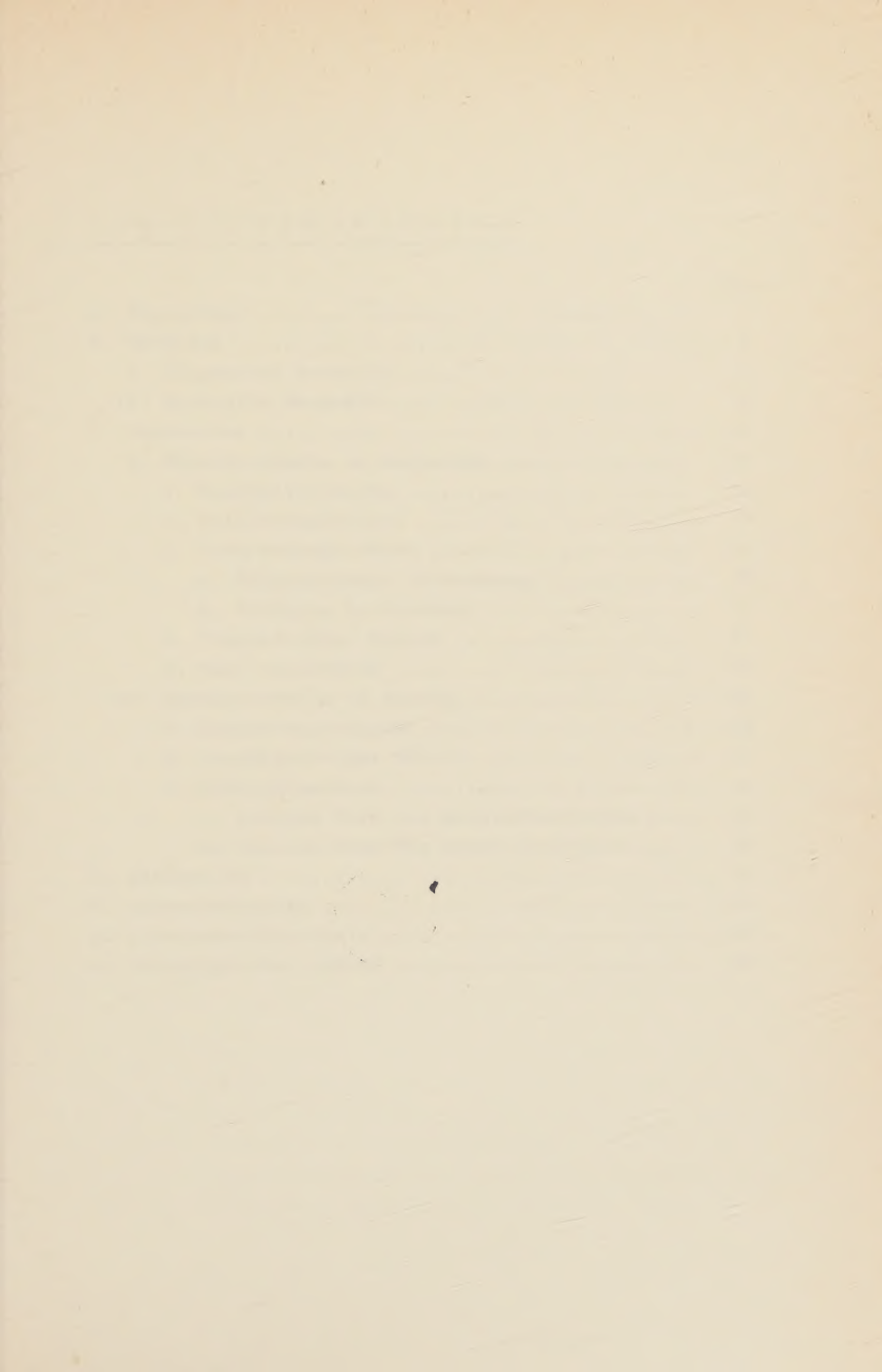
Gießen 1971



Dekan: Prof. Dr. med. H. G. Lasch

Referent: Privatdozent Dr. med. F. X. Sailer

Korreferent: Prof. Dr. med. M. Frimmer

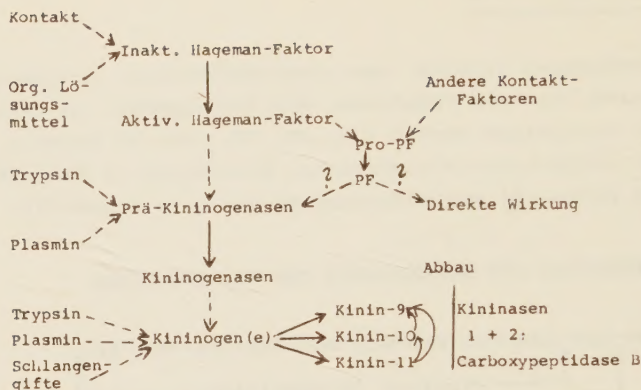




Digitized by the Internet Archive
in 2026

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
A. Einleitung	1
B. Methodik	5
I. Allgemeine Methodik	5
II. Spezielle Methodik	6
C. Ergebnisse	10
I. Schockversuche an Kaninchen	10
1. Kontrollversuche	10
2. Entblutungsschock	10
3. Verbrennungsschock	14
a. Mittelschwere Verbrennung	14
b. Stärkere Verbrennung	18
4. Traumatischer Schock	21
5. Endotoxinschock	25
II. Schockversuche an Hunden	29
1. Entblutungsschock	29
2. Anaphylaktoider Schock	32
3. Endotoxinschock	36
a. Leichte Form des Endotoxinschocks	36
b. Schwere Form des Endotoxinschocks	39
D. Diskussion	43
E. Zusammenfassung	48
F. Literaturverzeichnis	50
G. Tabellarischer Anhang	54



Verknüpfung der Komponenten des Kininsystems.

Abb. 2

Für die Kininbestimmung gibt es grundsätzlich zwei Möglichkeiten: 1. die Bestimmung der Kinine direkt und 2. die Bestimmung der Vorstufen Kininogene. Im zweiten Fall zieht man aus der Depletion des Kininogenspiegels Rückschlüsse auf die Kininfreisetzung.

Schon 1937 fanden WERLE u. MITARBEITER (37, 13), daß ein Gemisch aus Harnkallikrein und Serum isolierten Hundedarm erregte, wozu Kallikrein allein nicht imstande war. Daraus schloß WERLE, daß Kallikrein im Serum eine Substanz freisetzt, die ihrerseits eine selbständige Wirkung entfaltet. Sie wurde zunächst als DK und 1947 als Kallidin (35) bezeichnet. ROCHA e SILVA, BERALDO und ROSENFELD berichteten 1949 über eine biologisch wirksame Substanz aus der α_2 -Globulinfraktion des Blutplasmas, die eine starke blutdrucksenkende Wirkung zeigte und am isolierten Meerschweinchendarm eine Kontraktion verursachte. Entsprechend der langsamen Wirkung auf die glatte Muskulatur wurde diese Substanz Bradykinin genannt (26). Schon bald nach ihrer Entdeckung beschäftigte man sich mit der Frage, ob die Freisetzung dieses Peptids im Serum des Menschen bei pathologischen Zuständen, die mit Blutdrucksenkung einhergehen, eine entscheidende Rolle spiele.

BERALDO beschrieb schon 1950 eine Verminderung der Kininogene im

anaphylaktischen und Peptonschock bei Hunden (3), während ROCHA e SILVA im Peptonschock bei Ratten Kinine nachweisen konnte (27). 1961 erwähnte LECOMTE in einer Arbeit, daß die Bildung der Kinine im anaphylaktischen Schock des Kaninchens für das Zustandekommen der Kreislaufinsuffizienz mitverantwortlich sei (21). In Übereinstimmung damit berichteten BROCKLEHURST und LAHIRI 1962 von einer vermehrten Kininbildung bei Kaninchen, Ratten und Meerschweinchen während des anaphylaktischen Schocks (5). Ein Jahr später stellte WERLE am Modell des Proteus-Endotoxinschocks beim Hund fest, daß der Kallidinogenspiegel innerhalb weniger Minuten sehr stark abnahm. (33). GOODWIN und MITARBEITER fanden im Serum von Patienten mit Verbrennungen eine Kininogendepletion (14). CIRSTEA und MITARBEITER beobachteten 1965 eine Verminderung des Kininogengehaltes im anaphylaktischen Schock des Kaninchens (6). MEYER konnte damals im Plasma von Hunden während des hämorrhagischen und Endotoxinschocks eine Abnahme des Kininogenspiegels nachweisen (23). DINIZ und CARVALHO führten ein Jahr später die gleichen Vrsuche durch und schreiben auf Grund einer beobachteten Kininogendepletion im Plasma den Kininen ebenfalls eine wesentliche Bedeutung für die Blutdrucksenkung im hämorrhagischen und Endotoxinschock zu (10). WERLE beobachtete 1966 beim Menschen im traumatischen Schock einen verminderten Kininogengehalt (34). Im selben Jahr berichteten GREEFF und MITARBEITER über eine Aktivierung des Kininsystems beim Endotoxinschock des Hundes, anaphylaktischen Schock des Meerschweinchens und anaphylaktoiden Schock des Hundes und der Ratte (15). CORRADO zeigte 1966 in entsprechenden Modellversuchen bei Hunden, daß nach Injektionen von jeweils 3 verschiedenen kininfreisetzenden Enzymen (Trypsin, Kallikrein und einer kristallinen bakteriellen Proteinase) Blutdruckabfall einsetzte (8). Auf Grund dieser Untersuchungen wurde eine Beteiligung des Kininsystems im Schock diskutiert. BLÜMEL berichtete 1967 von einer gesteigerten Plasmakininfreisetzung u.a. im tierexperimentellen Entblutungs- und Endotoxinschock (4). ATTAR fand bei verschiedenen Schockformen im Blutplasma von Patienten einen reduzierten Kininogenspiegel (1). NIES und MITARBEITER stellten fest, daß der Kininogenspiegel im Blut von Rhesusaffen nach intravenöser Infusion von E.coli- und Pseudomonas-Endotoxin abnahm (24).

Die Untersuchungen der letzten 20 Jahre über die Veränderungen des Kininogenspiegels im Blut lassen vermuten, dass unabhängig von der Schockart den Kininen eine wesentliche Rolle für das pathologische Kreislaufgeschehen zukommt. Unterstützt wird diese Annahme von Autoren, die durch den Trypsin-Kallikrein-Inhibitor Trasylol^(R) den Schockverlauf günstig beeinflussten. MEYER und WERLE stellten nämlich während des Proteus-Endotoxinschocks bei Hunden fest, daß unter Behandlung mit Trasylol^(R) der Blutdruckabfall signifikant abgeschwächt wurde (23). KOSLOWSKI zeigte, daß im Verbrennungsschock bei Ratten die gleichzeitige Verabreichung von Trasylol^(R) den Blutdruckabfall wesentlich verringerte (19). RITTER schilderte 1967 seine guten Erfahrungen mit dem Kallikrein-inhibitor beim Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom (25).

Im Gegensatz hierzu stehen die Befunde von WEBSTER und CLARK, die im Endotoxinschock des Hundes keine Verminderung des Kininogenspiegels nachweisen konnten und im hämorrhagischen Schock nur bei einem von vier Hunden eine Kininogenabnahme registrierten (32). CIRSTEÄ und MITARBEITER beobachteten im Hundeplasma nach Sensibilisierung mit Pferdeserum keinen signifikanten Kininogenabfall; die Verminderung betrug weniger als 20% (6). Auch ERDÖS und MIWA fanden im Endotoxinschock des Kaninchens einen unveränderten Plasmakininogengehalt (12). DAWSON und MITARBEITER berichteten sogar von einer Zunahme des Kininogengehaltes bei der Ratte im anaphylaktischen Schock (9), ebenso BACK und MITARBEITER (2) bei der Anaphylaxie des Hundes.

Die Meinungen über die Bedeutung der Kinine für das Kreislaufgeschehen im Schock sind somit recht unterschiedlich. Jedoch vertreten die meisten Autoren, die sich mit dieser Frage auseinandergesetzt haben, die Ansicht, daß den Kininen im Schock eine wesentliche Rolle zukomme.

Ziel dieser Arbeit war es, diese widersprüchlichen Ergebnisse zu überprüfen und vor allem darauf zu achten, ob diese Veränderungen der Kininogene vielleicht nur auf Verdünnungs- oder Konzentrations-effekte, wie sie im Schock vorkommen, zurückzuführen sind, oder ob sie durch Eiweißverschiebungen erklärt werden können.

B) M E T H O D I K

I. Allgemeine Methodik (28)

Als Versuchstiere dienten 1 500 - 2 500 g schwere Kaninchen und 19 - 25 kg schwere Bastardhunde; nur bei 2 Hunden betrug das Gewicht 8,5 kg.

Sämtliche Kaninchen wurden vor dem Versuch mit Urethan + Glucochloralose narkotisiert (5 ccm Urethan in 10%iger physiologischer Kochsalzlösung pro kg Körpergewicht, darin 50 mg Glucochloralose). Das Narkosemittel wurde i.v. über eine Ohrvene injiziert. In der Mehrzahl der Fälle ergab diese Dosierung in etwa 30 Minuten eine ausreichende Narkosetiefe.

Die Hunde wurden nicht in Narkose versetzt. Die Katheterisierung der Arterie erfolgte in Lokalanästhesie. 15-20 ml einer 2%igen Novocainlösung waren in der Regel für die Anaesthetie erforderlich.

Zur Blutdruckregistrierung und Blutentnahme schoben wir einen Polyäthylenkatheter von der A. femoralis in die A. iliaca communis bzw. A. abdominalis vor. Der Blutdruck wurde über ein Statham-Element von einem Hellige Multiscriptor MR-76 registriert. Bei der Blutentnahme über mehrere Stunden schienten wir den Katheter mit einem flexiblen verschließenden Metalldraht und konnten somit ein Verstopfen des Katheters verhindern.

Als Schockmodelle benutzten wir am Kaninchen den Entblutungsschock, Endotoxinschock, Verbrennungsschock und traumatischen Schock, am Hund den Entblutungsschock, anaphylaktoiden Schock (Kollidonschock) und Endotoxinschock,

Zur Erzeugung eines Entblutungsschocks entzogen wir den Kaninchen eine Blutmenge von 1% des Körpergewichtes in einem Zeitraum von 3 Minuten. Anschließend wurden Hämatokrit, Gesamteiweiß und Kininogene bestimmt. Es wurde dann weiter entblutet bis zu einer Gesamtmenge von 2% des Körpergewichtes. Nach insgesamt 10 min war die Entblutung abgeschlossen (Nach HAMM (s.7) beträgt das Blutvolumen beim Kaninchen 5,6% des Körpergewichtes). Beim Hund wurde solange Blut entnommen, bis der Blutdruck auf ca. 40 mm Hg abgesunken war.

Zur Auslösung des Endotoxinschocks wurde den Kaninchen 1mg/kg Körpergewicht E.coli-Endotoxin der Fa. Difco, Detroit, Chargennummer 055, in die Ohrvene injiziert, den Hunden 0,5 mg bzw. 5,0 mg/kg Körpergewicht in eine Beinvene.

Für die Verbrennungsversuche wurden die Kaninchen am Bauch und an einer Seite vollständig rasiert. Auf eine 375 cm² große Fläche ließen wir die Flamme eines Bunsenbrenners, der im Abstand von 1 cm parallel zur Haut geführt wurde, gleichmäßig einwirken, und zwar für mittelschwere Verbrennungen 2 1/2 Minuten, für schwere Verbrennungen 4 Minuten.

Der traumatische Schock wurde durch je 400 Schläge mit einem 100 g schweren Eisenhammer, der mit Mullkrompressen umwickelt war, hervorgerufen. Die Oberschenkel waren stark zerquetscht und blutig imbibiert, die Knochen jedoch nicht frakturiert. Die Traumatisierung erfolgte im Verlauf von etwa 10 Minuten.

Den anaphylaktoiden Schock beim Hund lösten wir nach GREEFF (15) durch i.v. Injektion von 50 mg/kg Körpergewicht Polyvinylpyrrolidon (Kollidon) als 5%ige Lösung aus. Bei einem Hund wurde die Applikation 1 Stunde später wiederholt, bei 2 Hunden mit der doppelten Dosis 1 1/2 Stunden später.

Die Mehrzahl der Tiere kam nach dieser Behandlung in einen schweren Schockzustand. Kriterien dafür waren kalte und cyanotische Akren, enge und kaum gefüllte Ohrgefäße. Am Anfang waren die Tiere motorisch unruhig, später apathisch. Der Blutdruck sank beträchtlich ab.

Statistische Berechnungen:

Zur statistischen Sicherung der gewonnen Ergebnisse wurde der jeweilige Mittelwert und der mittlere Fehler des Mittelwertes errechnet.

II. Spezielle Methodik

Zur Bestimmung der Kininogene, des Gesamteiweißes und des Hämatokrits wurden Blutproben von 1,2 - 1,3 ml entnommen. Bei Verbrennungs-, traumatischen und Endotoxinschocks des Kaninchens, beim anaphylaktoiden und Endotoxinschock des Hundes wurde die

Blutuntersuchung in folgenden Zeitabständen vorgenommen:

1. vor dem Schock als Kontrollwert (= N), 2. unmittelbar, nachdem das Tier in Schock versetzt worden war (= I), 3. nach 15 Minuten, 4. nach 30 Minuten, 5. nach 60 Minuten, 6. nach 2 Stunden und 7. nach 6 Stunden. Beim anaphylaktoiden Schock des Hundes wurden die Versuche nach 2 Stunden beendet.

Beim Entblutungsschock des Kaninchens erfolgte die Blutuntersuchung 1. vor dem Schock als Kontrollwert (= N), 2. unmittelbar nach Entnahme einer Blutmenge von 1 % des Körpergewichtes (= Ia), 3. unmittelbar nach der Blutentnahme von insgesamt 2% des Körpergewichtes (= Ib) (s. vorne), 4. nach 15 Minuten, 5. nach 30 Minuten, 6. nach 60 Minuten und 7. nach 2 Stunden.

Beim Entblutungsschock des Hundes wurden Kininogene, Gesamteiweiß und Hämatokrit in folgenden Zeitabständen bestimmt: 1. vor dem Schock als Normalwert (= N), 2. unmittelbar nach der Entblutung (= I), 3. nach 15 Minuten, 4. nach 1 Stunde und 5. nach 3 Stunden.

1. Bestimmung der Kininogene

Die Bestimmung der Plasmakininogene erfolgte nach einer von HABERMANN (wie unten angeführt) modifizierten Methode nach DINIZ und CARVALHO (11).

Da die Kinine im Blut als aktive Stufen sehr schnell enzymatisch abgebaut werden (17), ist es äußerst schwierig, sie unmittelbar zu erfassen. Es müssen vielmehr ihre inaktiven Vorstufen (= Kininogene) bestimmt werden. Die Verminderung des Kininogenspiegels gilt als Maß für die Menge der freigesetzten Kinine. Da die Austestung am Meerschweinchen-Darm erfolgte und dort nur Kinine wirksam sind, muß für die Bestimmung das gesamte Kininogen (der Blutprobe) durch Trypsin in Kinin übergeführt werden. Bevor allerdings die Umsetzung mit Trypsin stattfindet, ist es erforderlich, das Plasma in Gegenwart von Essigsäure zu erhitzen. Die Essigsäure und das Erhitzen bewirken eine Blockierung des gesamten endogenen Systems, wodurch verhindert wird, daß einerseits Trypsininhibitoren im Plasma die gewünschte Freisetzung von Kininogen in Kinin (s.o.) hemmen, andererseits Kininasen die

Kinine aktivieren.

a. Vorbereitung

Das zu untersuchende Blut des Versuchstieres (ca. 1,2 - 1,3 ml) wurde in einem Eppendorfreaktionsgefäß in Gegenwart von 50 ul einer 2,3%igen Natriumoxalatlösung, die eine Gerinnung des Blutes verhinderte, 2 Minuten lang zentrifugiert. 0,1 ml Plasma wurden mit einer Eppendorfpipette in ein Zentrifugenglas mit Schliff gegeben, in dem sich bereits 0,730 ml einer 0,2%igen Essigsäurelösung befanden. Das Gemisch wurde 10 Minuten in einem Wasserbad von 98° C erhitzt und anschließend auf Zimmertemperatur abgekühlt. Nach der Abkühlung wurde es nacheinander mit 0,05 ml 1 M Phosphatpuffer (ph - 7,8) und 0,02 ml 1 M NaOH neutralisiert. Mit 0,1 ml einer 1 : 1 000 verdünnten Trypsinlösung wurde dann zunächst 30 Minuten im Wasserbad von 37° C zur Liberierung des Kinins aus Kininogen inkubiert. Danach wurde das Gemisch erneut im Wasserbad von 98° C erhitzt. Nach Abkühlung auf Zimmertemperatur wurden schließlich noch 4 ml einer 0,85%igen Kochsalzlösung hinzugegeben, um die Gesamtlösung 1:50 (bezüglich Plasma) zu verdünnen.

Die Standardlösung von Kaninchenplasma, die wir bei der Austestung verwandten, wurde mit den gleichen Reagenzien und in derselben Reihenfolge hergestellt.

b. Austestung

Für die Bestimmung der Plasmakininogene danken wir Herrn Prof. Dr. med. E. HABERMANN, Direktor des Pharmakologischen Instituts in Gießen.

Es wurde nicht gegen synthetisches Bradykinin getestet, sondern gegen die laborinterne, aus Kaninchenplasma hergestellte Standardlösung, da synthetisches Bradykinin und Kaninchenplasma in ihren Sensibilisierungseffekten zu stark differieren. Unter den Kaninchenplasmen sind die sensibilisierenden Faktoren in etwa gleich.

Zwischen Hunde- und Kaninchenplasma bestehen diesbezüglich auch keine wesentlichen Unterschiede. (Einzelheiten hierzu sowie Erläuterungen zur Umrechnung auf Bradykinin siehe bei HABERMANN (18)).

Die Austestung selbst erfolgte in einem ca. 5 cm langen Meer-schweinchenileum in 20 ml luftdurchperliter Tyrodelösung mit Zusatz von Avil^(R) + Atropin. Das ganze System war umgeben von einem Wasserbad von 37° C und wurde bei konstanter Temperatur gehalten. Die Kinine verursachten Kontraktionen am Meerschweinchenileum, die ihren maximalen Ausschlag nach etwa 10 - 20 Sekunden erreichten.

Zusammensetzung der Tyrodelösung:

Zur Herstellung von 5 l Gesamtlösung wurden verwandt:

Traubenzucker: 5g, WBI : 200 ml, Avil^(R) (1:10 000 in Wasser)
= 16,5 ml:

Atropin (1:1 000 in H₂O) : 15 ml

WBII : 100 ml

WBI = 400 g NaCl

10 g KCl

10 g CaCl wasserfrei oder 13,24 CaCl + 2 H₂O

ad 2 000 ml

WBII = 50 g Na-Bicarbonat (NaHCO₃)

+ 2,5 g prim. Na-Phosphat (NaH₂PO₄ + H₂O)

ad 1 000 ml

(WB = Warmblütertyrode)

Gesamtlösung (Traubenzucker, WBI, Avil^(R), Atropin und WBII)

ad 5 000 ml.

3. Bestimmung des Hämatokrits

Die Hämatokritwerte wurden nach dem Verfahren von STRUMIA ermittelt (30).

C. E R G E B N I S S E

Die Versuche wurden an insgesamt 27 Kaninchen und 14 Hunden durchgeführt. Die Aufteilung der Tiere auf die einzelnen Schockmodelle zeigt die Tab. 1.

Tab. 1

<u>Schockmodell</u>	<u>Anzahl d.Kaninchenvers.</u>	<u>Anzahl d.Hundevers.</u>
Entblutungsschock	5	4
Verbrennungsschock	6	-
Traumat. Schock	6	-
Endotoxinschock	6	6
Anaphylaktoider Schock	-	4
Kontrollversuche	4	

I. Schockversuche an Kaninchen

1. Kontrollversuche

Zunächst wurden bei 4 Tieren unter den gleichen Versuchsbedingungen, jedoch ohne Schockauslösung, die Kininogene und der Blutdruck bestimmt, bei 2 Tieren davon zusätzlich noch Hämatokrit und Gesamteiweiß. Dabei fanden sich in den einzelnen Proben Abweichungen von maximal $\pm 10\%$ bei den Kininogenen. Beim Hämatokrit und Gesamteiweiß wurde eine maximale Abweichung von $\pm 5\%$ unter den einzelnen Proben ermittelt. Bei den Blutdruckwerten waren keine Schwankungen zu beobachten. Sie betrugen bei 2 Kaninchen 110 mmHg, bei den beiden anderen Tieren 105 bzw. 100 mm Hg Mitteldruck.

2. Entblutungsschock

Im hämorrhagischen Schock überlebten von 5 Versuchstieren 3 Tiere 2 Stunden; 1 Tier starb nach 1 Stunde und ein weiteres nach 1/2 Stunde.

a) Blutdruck

Nach Entzug einer Blutmenge von 1% des Körpergewichtes fielen die Blutdruckwerte nur mäßig ab. Nach der 2. Entblutung kam es dann im Verlaufe einer Stunde zu einem deutlicheren Blutdruckabfall. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die einzelnen Blut-

druckwerte und den mittleren Blutdruckabfall.

Tab. 2: Blutdruckwerte im Entblutungsschock des Kaninchens
(mittlerer Blutdruck in mm Hg).

N = Normalwerte

Ia = Messung erfolgte unmittelbar nach
Blutentnahme von 1% des Körperge-
wichtes

Ib = Messung erfolgte unmittelbar nach
der 2. Entblutung (Blutentnahme von
insgesamt 2% des Körpergewichtes)

15, 30, 60, 120 = Zeit (min) nach der 2. Entblutung.

Versuche: 1 - 5

MW = Mittelwert

min	Tier-Nr.:	1	2	3	4	5	MW
N		105	90	105	110	105	103
Ia		90	80	90	105	95	92
Ib		95	70	80	100	85	86
15		60	70	70	90	80	74
30		60	60	--	80	70	67,5
60		60	55	--	70	70	63,75
120		--	55	--	60	50	55

b) Kininogene

Unmittelbar nach der 1. Entblutung war eine Kininogendepletion im Plasma der Kaninchen zu beobachten, die sich bis Versuchsende in zunehmendem Maße fortsetzte. Die Kininogenwerte betrugen durchschnittlich nach der 1. Entblutung 95,42% ($\pm$ 3,98), nach der 2. Entblutung 84,32% ($\pm$ 4,81), 15 min später 81,04% ($\pm$ 3,67), nach 30 min 77,33% ($\pm$ 2,96), nach 60 min 78,01% ($\pm$ 2,48) und nach 120 min 71,90% ($\pm$ 2,82) des Ausgangswertes.

In der Tab. 3 sind die einzelnen Kininogenwerte zusammengestellt.

Tab. 3: Gehalt des Plasmas an Bradykinin (als Vorstufe) im
Entblutungsschock des Kaninchens (in 10^{-6} g/ml)

min	Tier-Nr.:	1	2	3	4	5
N		3,48	4,50	6,00	3,99	5,15
Ia		3,60	4,14	4,98	4,20	4,80
Ib		3,12	3,75	3,99	3,78	4,50
15		3,00	3,78	3,99	3,39	4,30
30		2,52	3,78	--	2,88	4,15
60		2,64	3,75	--	2,88	4,15
120		--	3,48	--	2,70	3,65

c) Gesamteiweiß

Die Verminderung des Gesamteiweißspiegels während des Entblutungsschocks war etwas ausgeprägter als die Kininogendepletion. Die Werte erreichten nach der 1. Entblutung 94,28% ($\pm 1,88$), nach der 2. Entblutung 77,48% ($\pm 2,62$), nach 15 min 72,68% ($\pm 0,81$), nach 30 min 69,95% ($\pm 1,77$), nach 60 min 67,93% ($\pm 1,65$) und nach 120 min 64,9% ($\pm 2,39$) des Ausgangswertes.

Tab. 4: Gesamteiweiß des Plasmas (in g%)

min	Tier-Nr.:	1	2	3	4	5
N		5,42	5,95	5,95	5,95	5,97
Ia		4,90	5,93	5,82	5,40	5,53
Ib		4,02	4,64	5,20	4,41	4,40
15		3,90	4,51	4,27	4,30	4,31
30		3,80	4,45	--	3,98	4,05
60		3,86	4,25	--	3,78	3,97
120		--	4,05	--	3,58	3,97

d) Hämatokrit

Zur besseren Übersicht gaben wir bei den Hämatokritwerten jeweils den prozentualen Anstieg oder Abfall, bezogen auf den Ausgangswert an.

Der Ausgangswert wurde dabei 100 % gesetzt.

Die Hämatokritwerte zeigten im Entblutungsschock des Kaninchens einen besonders starken Abfall. Sie betrugen nach der 1. Entblutung durchschnittlich 88,7% ($\pm 1,30$), nach der 2. Entblutung 74,12% ($\pm 2,47$), nach 15 min 65,66% ($\pm 1,45$), nach 30 min 60,5% ($\pm 2,35$), nach 60 min 53,3% ($\pm 3,25$) und nach 120 min 52,47% ($\pm 2,92$) des Ausgangswertes.

Tab. 5 Hämatokrit (in %)

min	Tier-Nr.:	1	2	3	4	5
N		37	40	43	38	40
Ia		31	36	38	33	36
Ib		25	32	32	27	30
15		23	28	27	25	27
30		20	26	-	23	25
60		17	24	-	19	23
120		-	23	-	18	21

e) Vergleichende Betrachtung

In der Tab. 6 werden die Veränderungen der Kininogene, des Gesamteiweißes und des Hämatokrits miteinander verglichen. Die einzelnen Werte stellen jeweils den Mittelwert dar, der in Prozent ausgedrückt ist und sich auf den Ausgangswert bezieht.

Tab. 6: Kininogene, Gesamteiweiß, Hämatokrit
(Mittelwert in %)

min	Kininogene	Gesamteiweiß	Hämatokrit
N	100	100	100
Ia	95,42	94,28	88,70
Ib	84,32	77,48	74,12
15	81,04	72,86	65,66
30	77,33	69,95	60,50
60	78,01	67,93	53,30
120	71,90	64,90	52,47

Der Entblutungsschock des Kaninchens führte zu einem erheblichen Abfall des Hämatokritwertes; Kininogen- und Eiweißgehalt erniedrigten sich sekundär. Entscheidend für die Bewertung der Ergebnisse ist der Quotient der Konzentration Kininogen/Gesamteiweiß, bezogen auf den Ausgangswert. Der Kininogen/Eiweiß - Quotient war nur geringfügig erhöht.

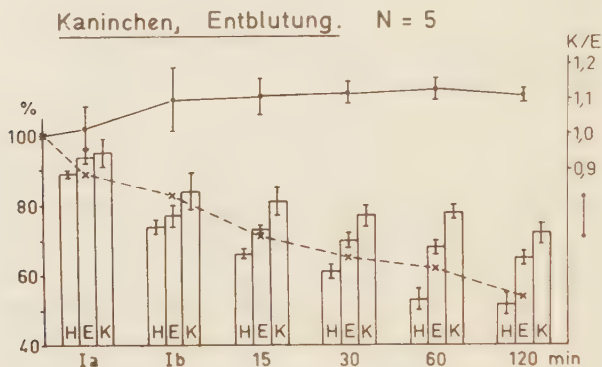


Abb. 3

Kaninchen, Entblutungsschock. Ordinate links: Mittelwert von Hämatokrit (H), Plasmaeiweiß (E) und Kininogengehalt (K) in Prozent, bezogen auf den Ausgangswert. Der mittlere Fehler des Mittelwertes wurde jeweils angegeben. Die gestrichelte Linie stellt den Blutdruckabfall dar. Ordinate rechts: Kininogen/Eiweiß-Quotient, gebildet aus den Mittelwerten; der mittlere Fehler des Mittelwertes wurde auch hier angegeben.

3. Verbrennungsschock

4 Kaninchen wurden 2 1/2 min, 2 Kaninchen 4 min lang verbrannt. Die verbrannte Fläche war bei allen Tieren gleich groß.

a) Mittelschwere Verbrennungen

Von den 4 Kaninchen mit der leichteren Verbrennung überlebten 2 6 Stunden. Die beiden anderen Versuchstiere starben nach 1 Stunde, bzw. 2 Stunden.

Tab. 8: Gehalt des Plasmas an Bradykinin (als Vorstufe) im mittelstarken Verbrennungsschock des Kaninchens (in 10^{-6} g/ml)

min	Tier-Nr.:	1	2	3	4
N		4,75	6,65	4,50	3,65
I		6,10	6,50	4,25	3,50
15		6,10	6,15	3,85	3,15
30		4,85	6,00	3,85	2,65
60		4,50	5,30	3,40	2,65
120		4,50	4,80	--	2,50
360		4,60	--	--	2,15

cc) Gesamteiweiß

Der Gesamteiweißspiegel wurde ähnlich wieder Kininogenspiegel im Verlauf von 6 Stunden um etwa 30% reduziert. Die Werte lagen durchschnittlich unmittelbar nach der Verbrennung 8,5% ($\pm$ 4,83), nach 15 min 13,63% ($\pm$ 2,36), nach 30 min 19,17% ($\pm$ 1,96), nach 60 min 21,82% ($\pm$ 1,72), nach 2 Stunden 29,30% ($\pm$ 2,42) und nach 6 Stunden 29,05% unter dem Ausgangswert.

Tab. 9: Gesamteiweiß des Plasmas im mittelstarken Verbrennungsschock des Kaninchens (in g%).

min	Tier-Nr.:	1	2	3	4
N		5,98	5,44	5,18	4,90
I		4,92	5,62	4,95	4,16
15		4,96	5,02	4,59	4,02
30		5,11	4,17	4,27	3,86
60		4,77	3,98	4,21	3,86
120		4,48	3,62	--	3,46
360		4,48	--	--	3,28

dd) Hämatokrit

Der Hämatokrit war nur vorübergehend erhöht. Nach einem Anstieg um 5,4% ($\pm$ 1,70) sofort nach der Verbrennung erreichte er nach

15 min sein Maximum mit 114,78% ($\pm$ 0,52). Während die Hämatokritwerte nach 30 min noch um 5,78% ($\pm$ 2,16) gegenüber dem Ausgangswert erhöht waren, betrugen sie nach 60 min 98,25% ($\pm$ 2,96), nach 120 min 87,0% ($\pm$ 5,25) und nach 360 min 82,75% des Ausgangswertes.

Tab. 10: Hämatokritwerte (in %).

min	Tier-Nr.:	1	2	3	4
N		39	38	39	33
I		40	39	42	36
15		45	43	45	38
30		42	40	43	33
60		40	37	41	29
120		38	31	--	27
360		35	--	--	25

ee) Vergleichende Betrachtung

Tab. 11: Kininogen, Gesamteiweiß und Hämatokrit
(Mittelwert in %).
(mittelschwere Verbrennung).

min	Kininogene	Gesamteiweiß	Hämatokrit
N	100	100	100
I	104,03	91,5	105,4
15	98,33	86,38	114,78
30	87,85	80,83	105,78
60	80,58	78,18	98,25
120	78,43	70,70	87,0
360	78,0	70,95	82,75

Bei der leichten Form des Verbrennungsschocks war ein mäßiger und nur kurzdauernder Hämatokritanstieg zu beobachten. Das Gesamteiweiß und die Kininogenwerte (mit einer Ausnahme) fielen dagegen von vorneherein ab, wobei die Kininogen- und Eiweißverminderung sich in etwa entsprachen.

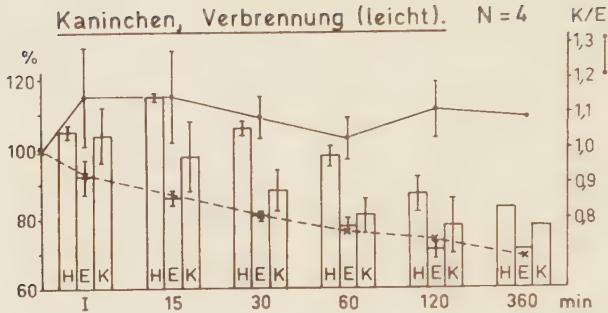


Abb. 4

b) Stärkere Verbrennung

Die beiden Kaninchen, die $4 \frac{1}{2}$ min verbrannt wurden, starben nach 2 Stunden.

aa) Blutdruck

Die Blutdruckwerte dieser Tiere zeigten zunächst keinen wesentlichen Unterschied zu den Blutdruckwerten der schwächer verbrannten Tiere. Erst nach 1 Stunde war der Blutdruckabfall ausgeprägter.

Tab. 12: Blutdruckwerte im Verbrennungsschock des Kaninchens von starker Schockintensität (in mm Hg).

N = Normalwert

I = unmittelbar nach Verbrennung

Versuche 1 + 2

min	Tier-Nr.:	1	2
N		110	100
I		105	95
15		95	85
30		90	70
60		80	60
120		70	

bb) Kininogene

Der Kininogengehalt des Plasmas nahm unmittelbar nach der Verbrennung um 5,35% ab. Er betrug somit 94,65%, 15 min später 91,4%, nach 30 min 87,05%, nach 60 min 78,2% und nach 2 Stunden 79,55% seines Ausgangswertes.

Tab. 13: Gehalt des Plasmas an Bradykinin (als Vorstufe)
(in 10^{-6} g/ml).

min	Tier-Nr.:	1	2
N		7,00	4,30
I		6,50	4,15
15		6,00	4,15
30		6,00	3,80
60		5,25	3,50
120		4,95	3,80

cc) Gesamteiweiß

Die Eiweißwerte verminderten sich ähnlich wie die Kininogenwerte. Sie erreichten nach der Verbrennung 95,1%, nach 15 min 91%, nach 30 min 88%, nach 1 Stunde 82,1% und nach 2 Stunden 79,45%, jeweils bezogen auf den Ausgangswert.

Tab. 14: Gesamteiweiß des Plasmas (in g%)

min	Tier-Nr.:	1	2
N		5,15	4,97
I		4,90	4,72
15		4,53	4,67
30		4,48	4,42
60		4,07	4,23
120		3,85	4,18

dd) Hämatokrit

Die Hämatokritwerte waren bei der schweren Form des Verbrennungsschocks deutlich über 1 Stunde erhöht. Sie zeigten unmittelbar nach der Verbrennung einen Anstieg von 5,05%.

Nach 15 min lagen die Werte 12,8%, nach 30 min 23,0% und nach 60 min 19,75% über dem Normalwert. Nach 2 Stunden waren sie um 1,1% niedriger als der Ausgangswert.

Tab. 15: Hämatokrit (in %)

min	Tier-Nr.:	1	2
N		38	40
I		40	42
15		43	45
30		47	49
60		45	48
120		37	40

ee) Vergleichende Betrachtung

Tab. 16: Kininogen, Gesamteiweiß und Hämatokrit
(Mittelwert in %)
(mittelschwere Verbrennung)

min	Kininogene	Gesamteiweiß	Hämatokrit
N	100	100	100
I	94,65	95,1	105,05
15	91,4	91,0	112,8
30	87,05	88,0	123,0
60	78,2	82,1	119,75
120	79,55	79,45	98,9

Der Verbrennungsschock führte beim Kaninchen in seiner schweren Form zu einem erheblichen und langdauernden Hämatokritanstieg. Der Kininogen/Eiweiß-Quotient blieb in etwa konstant auf 1.

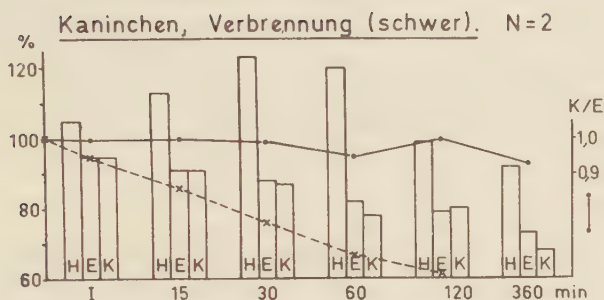


Abb. 5

4. Traumatischer Schock

Im traumatischen Schock starben von 6 Versuchstieren 3 nach 2 Stunden; 3 lebten noch bei der 6-Stunden-Abnahme.

a) Blutdruck

Ein deutlicher Blutdruckabfall war schon gleich zu Beginn des Schocks zu beobachten. Bis Versuchsende war der Blutdruck nahezu bei allen Tieren bis auf die Hälfte abgesunken.

Tab.: 17: Blutdruckwerte im traumatischen Schock des Kaninchens
(mittlerer Blutdruck in mm Hg)

N = Normalwert

I = Meßwert nach der Verletzung

15, 30, 60, 120, 360 = Zeit (min) nach der Verletzung

Versuche 1 - 6

min	Tier-Nr.:	1	2	3	4	5	6	MW
N		90	120	110	105	110	115	108,33
I		70	90	80	85	85	85	82,5
15		60	85	70	80	80	80	75,83
30		65	75	65	75	75	70	70,83
60		65	75	80	70	65	60	69,17
120		65	70	80	55	50	60	63,33
360		55	--	50	40	--	--	48,33

b) Kininogene

Eine beträchtliche Kininogendepletion setzte schon in der Frühphase des Schocks ein. Der Kininogengehalt betrug durchschnittlich unmittelbar nach der Traumatisierung 87,4% ($\pm$ 5,89), nach 15 min 76,32% ($\pm$ 4,28), nach 30 min 75,67% ($\pm$ 3,20), nach 1 Stunde 76,07% ($\pm$ 1,99), nach 2 Stunden 69,17% ($\pm$ 2,96) und bei den 3 überlebenden Tieren nach 6 Stunden 67,37% ($\pm$ 4,28) des Ausgangswertes.

Tab. 18: Gehalt des Plasmas an Bradykinin (als Vorstufe)
im traumatischen Schock des Kaninchens (in 10^{-6} g/ml).

min	Tier-Nr.:	1	2	3	4	5	6
N		6,43	5,38	5,88	7,14	6,72	3,65
I		5,17	4,87	5,46	5,46	7,56	3,25
15		4,62	3,87	4,20	5,46	5,88	3,25
30		4,33	5,04	4,03	5,46	5,04	2,83
60		4,62	4,87	4,33	5,04	5,46	3,00
120		4,45	3,70	4,33	4,62	5,04	2,75
360		4,62	--	4,20	4,20	--	--

c) Gesamteiweiß

Eine signifikante Eiweißverminderung erfolgte ebenfalls in der ersten Viertelstunde des traumatischen Schocks. Die Werte erniedrigten sich unmittelbar nach der Verletzung der Versuchstiere auf 90,73% ($\pm$ 2,52), nach 15 min auf 75,93% ($\pm$ 3,31), nach 30 min auf 74,55% ($\pm$ 1,15), nach 1 Stunde auf 72,28% ($\pm$ 2,11) und nach 2 Stunden auf 65,87% ($\pm$ 2,83) ihres Normalwertes. Bis Versuchsende war der Eiweißgehalt um durchschnittlich 7,3% ($\pm$ 2,83) wieder angestiegen.

Tab. 19: Gesamteiweißgehalt des Plasmas (in g%)
im traumatischen Schock des Kaninchens

min	Tier-Nr.:	1	2	3	4	5	6
N		4,21	5,16	4,76	5,56	5,04	5,0
I		3,73	4,49	4,25	4,85	4,56	4,92
15		3,42	4,41	3,04	3,84	3,85	3,92
30		3,24	4,00	3,42	4,23	3,76	3,47
60		3,32	3,51	3,72	4,00	3,43	3,83
120		3,16	2,97	3,32	3,80	3,37	2,84
360		3,10	--	3,64	3,80	--	--

d) Hämatokrit

Neben der Kininogen- und Eiweißverminderung zeigte sich auch ein erheblicher Hämatokritabfall. Die Hämatokritwerte betrugen unmittelbar nach der Traumatisierung 85,36% ($\pm 2,22$) des Ausgangswertes, 15 min später 75,82% ($\pm 2,15$), nach 30 min 72,10% ($\pm 2,04$), nach 60 min 65,78% ($\pm 1,78$), nach 2 Stunden 58,49% ($\pm 3,89$) und nach 6 Stunden 56,77% ($\pm 10,83$).

Tab. 20: Hämatokrit (in %)

min	Tier-Nr.:	1	2	3	4	5	6
N		30	32	33	33	32	30
I		27	27	25	30	27	26
15		25	25	23	25	25	21
30		23	23	22	26	23	20
60		21	20	20	23	22	18
120		21	18	15	21	21	15
360		22	-	12	20	-	-

e) Vergleichende Betrachtung

Tab. 21: Kininogene, Gesamteiweiß und Hämatokrit (Mittelwert in %)

min	Kininogene	Gesamteiweiß	Hämatokrit
N	100	100	100
I	87,4	90,73	85,36
15	76,32	75,93	75,82
30	75,67	74,55	72,10
60	76,07	72,28	65,78
120	69,17	65,87	58,49
360	67,37	73,17	56,77

Im traumatischen Schock des Kaninchens nahm der Hämatokritwert völlig gleichsinnig mit dem Gesamtprotein und Kininogengehalt des Plasmas ab.

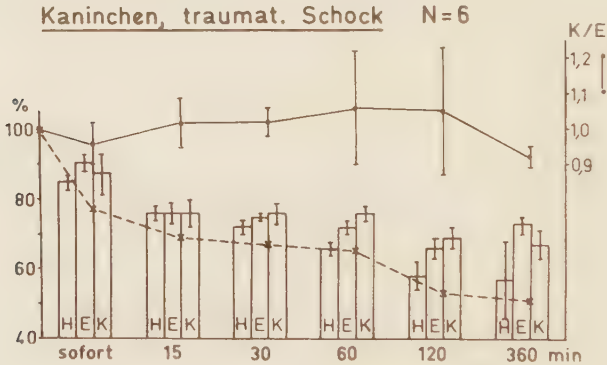


Abb. 6

5. Endotoxinschock

Die intravenöse Injektion von 1mg/kg Körpergewicht E.coli-Endotoxin führte bei allen Kaninchen zu Kreislaufveränderungen, die durch einen plötzlichen, kurzdauernden Blutdruckabfall und einem vorübergehenden Atemstillstand charakterisiert waren. Alle 6 Versuchstiere erholten sich nach 10 - 15 min wieder und überlebten 6 Stunden.

a) Blutdruck

15-30 sec nach der Injektion des Endotoxins setzte der Blutdruckabfall ein. Innerhalb einer halben Minute sank der Blutdruck rapide um durchschnittlich 65,7% ab und stieg nach 1 - 2 min wieder allmählich an. Nach 15 min hatte sich der Blutdruck in etwa wieder normalisiert.

Tab. 22: Blutdruckveränderungen während des Endotoxinschocks beim Kaninchen (in mm Hg).

N = Normalwert

I = 30 - 60 sec nach der Injektion
zur Zeit des Blutdruckminimums.

min	Tier-Nr.:	1	2	3	4	5	6	MW
N		110	90	100	100	110	105	102,5
I		60	30	40	40	25	35	38,33
15		90	70	65	90	100	95	85
30		100	70	80	90	100	95	89,17
60		100	75	90	90	100	95	91,66
120		95	90	90	85	100	95	92,5
360		95	90	90	90	100	95	93,3

b) Kininogene

Die Kininogenwerte verminderten sich im Endotoxinschock des Kaninchens im Gegensatz zu den anderen Schockformen nur mäßig.

Sie lagen eine min nach der Injektion des Endotoxins durchschnittlich 0,65% ($\pm 2,25$), nach 15 min 4,53% ($\pm 2,25$), nach 30 min 9,07% ($\pm 4,8$), nach 60 min 12,08% ($\pm 2,99$), nach 120 min 10,47% ($\pm 2,97$) und nach 360 min 13,58% ($\pm 1,81$) unter dem Ausgangswert.

Tab. 23: Gehalt des Plasmas an Bradykinin (als Vorstufe)
im Endotoxinschock des Kaninchens (in 10^{-6} g/ml).

min	Tier-Nr.:	1	2	3	4	5	6
N		3,32	4,60	3,40	4,50	4,50	5,50
I		3,44	4,20	3,50	4,30	4,75	5,35
15		3,44	4,20	3,40	4,30	4,00	5,15
30		3,44	3,80	3,40	4,00	3,65	4,80
60		3,20	3,80	3,15	3,80	3,50	5,15
120		3,32	4,00	3,15	4,00	3,50	5,00
360		2,80	3,80	3,15	3,65	3,75	5,64

c) Gesamteiweiß

Der Gesamteiweißgehalt des Plasmas erniedrigte sich nach der Endotoxininjektion im Durchschnitt um 4,35% ($\pm 2,24$), nach 15 min um 7,72% ($\pm 2,92$), nach 30 min um 10,13% ($\pm 5,95$), nach 1 Stunde um 16,2% ($\pm 1,85$), nach 2 Stunden um 19,13% ($\pm 2,84$) und nach 6 Stunden um insgesamt 19,12% ($\pm 2,21$).

Tab. 24: Gesamteiweiß des Plasmas (in g%).

min	Tier-Nr.:	1	2	3	4	5	6
N		5,02	5,54	3,92	4,2	5,1	4,97
I		5,06	4,95	4,04	3,95	4,61	4,72
15		5,13	4,91	3,89	3,82	4,22	4,47
30		5,44	4,72	3,8	3,57	4,1	4,25
60		4,32	4,7	3,53	3,46	3,89	4,14
120		4,30	3,8	3,45	3,46	3,96	4,12
360		3,89	4,85	3,4	3,36	3,81	4,02

d) Hämatokrit

Die Hämatokritwerte zeigten eine geringe Zunahme um 0,18% ($\pm 1,51$) 1 min nach Injektion des Endotoxins und nach 15 min um insgesamt 4,92% ($\pm 6,62$). Sie waren nach 30 min noch um 2,83% ($\pm 2,78$) gegenüber dem Normalwert erhöht und betrugen nach 1 Stunde 93,67%

($\pm 3,14$), nach 2 Stunden 86,03% ($\pm 2,84$) und nach 6 Stunden 81,33% ($\pm 3,05$) des Ausgangswertes.

Tab. 25: Hämatokrit (in %)

min	Tier-Nr.:	1	2	3	4	5	6
N		38	29	36	32	34	39
I		38	27	37	32	35	40
15		39	27	39	34	37	43
30		41	26	37	33	36	42
60		36	23	34	30	33	40
120		33	21	32	28	30	36
360		30	20	29	26	30	35

e) Vergleichende Betrachtung

Tab. 26: Kininogene, Gesamteiweiß und Hämatokrit
(Mittelwert in %).

min	Kininogene	Gesamteiweiß	Hämatokrit
N	100	100	100
I	99,35	95,65	100,18
15	95,47	92,28	104,92
30	90,93	89,87	102,83
60	87,92	83,8	93,67
120	89,53	80,87	86,03
360	86,42	80,88	81,33

Im Endotoxinschock des Kaninchens kam es zu einem vorübergehenden, mäßigen Anstieg des Hämatokrits. Weiterhin zeigte sich eine geringe Abnahme des Kininogen- und Gesamteiweißgehaltes. Der Kininogenabfall entsprach in etwa der Gesamteiweißverminderung; der Kininogen/Eiweiß-Quotient änderte sich nicht eindeutig.

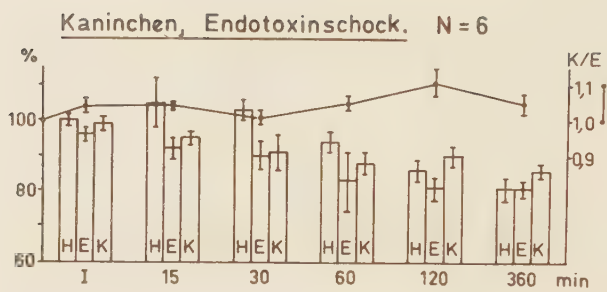


Abb. 7

II. Schockversuche an Hunden

1. Entblutungsschock

Die Versuche wurden an 4 Hunden durchgeführt. 1 Hund überlebte 3 Stunden, und einer starb nach 1 Stunde. Die beiden übrigen Versuche wurden bereits 15 Minuten nach der Entblutung abgebrochen.

a) Blutdruck

Der Blutdruck fiel während der Entblutung (Entblutungszeit: 10 - 15 Minuten) deutlich von ca. 130 mm Hg auf 40 mm Hg ab. Ein wesentlicher Blutdruckanstieg erfolgte nicht mehr.

Tab. 27: Blutdruckwerte im Entblutungsschock des Hundes
(in mm Hg).

N = Normalwert

I = unmittelbar nach der Entblutung

min	Tier-Nr.:	1	2	3	4	MW
N		145	120	140	120	131,25
I		50	45	40	39	43,50
15		40	40	50	32	40,50
60		60	40	-Versuchs		50,00
180		30	--	ende----		30,00

b) Kininogene

Der Kininogengehalt des Plasmas nahm vorübergehend unmittelbar nach der Entblutung in allen Versuchen durchschnittlich um 9,10% ($\pm$ 3,76) zu. Nach 15 Minuten lag er nur 0,23% ($\pm$ 4,27) über dem Normalwert. Im weiteren Versuchsverlauf zeigte sich dann (bei 2 Hunden) eine Kininogendepletion. Die Werte betrugen nach 1 Stunde 88,9% und nach 3 Stunden (in 1 Versuch) 84,8% des Ausgangswertes.

Tab. 28: Gehalt des Plasmas an Bradykinin (als Vorstufe) im Entblutungsschock des Hundes (in 10^{-6} g/ml).

min	Tier-Nr.:	1	2	3	4
N		3,86	2,38	2,50	3,13
I		3,99	2,50	3,00	3,38
15		4,28	2,38	2,25	3,13
60		2,60	2,63	-Versuchs-	
180		2,52	--	ende-----	

c) Gesamteiweiß

Eine Verminderung des Eiweißgehaltes war schon gleich zu Beginn zu beobachten. Sie war auch ausgeprägter als die Kininogendepletion. Die Werte erreichten unmittelbar nach der Entblutung durchschnittlich 85,25% ($\pm$ 2,29), nach 15 Minuten 78,28% ($\pm$ 3,71), nach 60 Minuten 71,5% (in 2 Versuchen) und nach 180 Minuten 63,9% (in 1 Versuch) des Ausgangswertes.

Tab. 29: Gesamteiweißgehalt des Plasmas im Entblutungsschock des Hundes (in g%).

min	Tier-Nr.:	1	2	3	4
N		6,13	5,50	7,22	5,83
I		4,82	4,86	6,35	5,02
15		4,40	4,64	5,20	4,96
60		3,68	4,57	-Versuchs-	
180		3,92	--	ende-----	

d) Hämatokrit

Der Hämatokrit fiel wie das Gesamteiweiß beträchtlich ab. Die Hämatokritwerte betrugen unmittelbar nach der Entblutung 84,78% ($\pm$ 2,66), nach 15 Minuten 76,48% ($\pm$ 6,32), nach 60 Minuten 64,8% (in 2 Versuchen) und nach 180 Minuten 48,1% (in 1 Versuch) des Normalwertes.

Tab. 30: Hämatokrit im Entblutungsschock des Hundes (in %).

min	Tier-Nr.:	1	2	3	4
N		52	54	43	61
I		40	47	38	53
15		30	44	35	52
60		26	43	-Versuchs- ende-----	
180		25	--		

e) Vergleichende Betrachtung

Tab. 31: Kininogene, Gesamteiweiß, Hämatokrit
(Mittelwert in %)

min	Kininogene	Gesamteiweiß	Hämatokrit
N	100	100	100
I	109,10	85,28	84,78
15	100,23	78,28	76,48
60	88,90	71,50	64,80 (2 Versuche)
180	84,80	63,90	48,10 (1 Versuch)

Der hämorrhagische Schock des Hundes war durch eine erhebliche Verminderung des Hämatokrits und des Gesamteiweißes charakterisiert. Die Kininogenwerte fielen nach einem vorübergehenden Anstieg nicht so stark ab wie das Gesamteiweiß und der Hämatokrit. Somit lag der Kininogen/Eiweiß-Quotient über 1,0. Dieses Resultat spricht für einen Kininogeneinstrom in die Blutbahn.

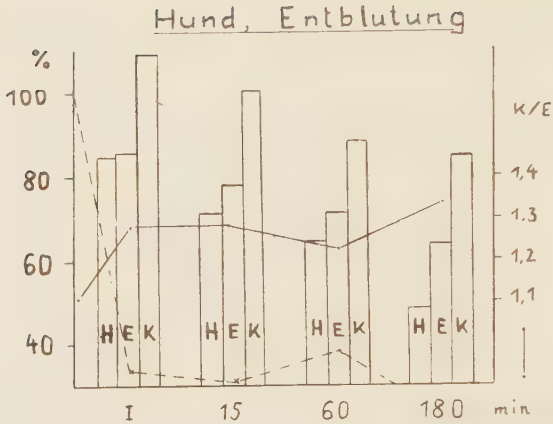


Abb. 8

2. Anaphylaktoider Schock (Kollidonschock)

Die i.v. Injektion von 50 mg/kg Körpergewicht Kollidon (=Polyvinylpyrrolidon) führte bei 4 Hunden zu einem Kreislaufkollaps, der ca. 1 Stunde andauerte. Eine erneute Injektion von 50 mg bzw. 100 mg/kg Körpergewicht konnte das Kreislaufsystem in keiner Weise beeinflussen.

a) Blutdruck

40 - 50 sec nach der Injektion des Kollidons setzte der Blutdruckabfall ein. Innerhalb von 7 min fielen die Blutdruckwerte von 120 - 130 mm Hg auf ca. 40 mm Hg ab. Nach 30 min stieg der Blutdruck allmählich wieder an.

Tab. 32: Blutdruckwerte im anaphylaktoiden Schock des Hundes (in mm Hg).

min	Tier-Nr.:	1	2	3	4	MW
N		120	130	135	130	128,75
I		40	40	70	40	47,5
10		40	40	45	40	40,13
15		40	40	45	40	40,13
30		40	40	45	40	40,13
60		60	75	90	70	73,75
120		85	80	110	100	93,75

b) Kininogene

Die Kininogendepletion war im anaphylaktoiden Schock des Hundes nicht sehr ausgeprägt. Die Kininogenwerte betrugen 7 min nach Injektion des Kollidons (zum Zeitpunkt des Blutdruckminimums) 97,23% ($\pm$ 4,57), nach 15 min 98,83% ($\pm$ 3,20), nach 30 min 95,33% ($\pm$ 1,01), nach 60 min 96,78% ($\pm$ 3,03) und nach 120 min 92,48% ($\pm$ 3,91) des Ausgangswertes.

Tab. 33: Gehalt des Plasmas an Bradykinin (als Vorstufe) im anaphylaktoiden Schock des Hundes (in 10^{-6} g/ml).

min	Tier-Nr.:	1	2	3	4
N		2,80	3,20	5,20	3,84
7		2,52	5,00	4,80	4,24
15		2,68	5,20	4,80	4,12
30		2,67	4,80	5,00	3,72
60		2,52	5,20	5,00	3,32
120		2,68	5,20	4,40	3,44

c) Gesamteiweiß

Der Eiweißgehalt sank etwas stärker als der Kininogenanteil, Die Werte verminderten sich 7 min nach Applikation des Kollidons auf 96,4% ($\pm$ 4,09), nach 15 min auf 91,43% ($\pm$ 5,78), nach 30 min auf 85,2% ($\pm$ 4,14), nach 60 min auf 82,7% ($\pm$ 2,77) und nach 120 min

auf 82,4% ($\pm 2,19$) des Normalwertes.

Tab. 34: Gesamteiweißgehalt des Plasmas im anaphylaktoiden Schock des Hundes (in g%).

min	Tier-Nr.:	1	2	3	4
N		5,9	6,5	7,07	6,45
7		5,56	5,98	6,42	7,0
15		5,31	5,14	6,35	6,9
30		4,89	5,05	6,3	6,21
60		4,47	5,26	6,26	5,51
120		4,86	4,79	5,90	4,68

d) Hämatokrit

Bei den Hämatokritwerten war von Anfang an ein deutlicher Anstieg zu beobachten. Sie waren 7 min nach Injektion des Kollidons um 12,1% ($\pm 0,8950$), nach 15 min um 13,2% ($\pm 1,229$), nach 30 min um 15,0% ($\pm 0,45$), nach 1 Stunde um 17,9% ($\pm 1,82$) und nach 2 Stunden um 13,78% ($\pm 1,92$) gegenüber dem Ausgangswert erhöht.

Tab. 35: Hämatokrit (in %).

min	Tier-Nr.:	1	2	3	4
N		46	40	43	43
7		53	45	47	48
15		54	43	49	49
30		53	46	49	50
60		54	46	50	53
120		55	45	48	48

e) Vergleichende Betrachtung

Tab. 36: Kininogene, Gesamteiweiß, Hämatokrit im anaphylaktoiden Schock des Hundes (Mittelwert in %).

min	Kininogene	Gesamteiweiß	Hämatokrit
N	100	100	100
7	97,25	96,4	112,1
15	98,83	91,43	113,2
30	95,33	85,2	115,0
60	96,78	82,7	117,9
120	92,48	82,4	113,78

Die Untersuchungen im anaphylaktoiden Schock (Kollidonschock) des Hundes ergaben einen Anstieg des Hämatokrits (=Hämokonzentration) und eine Abnahme des Kininogen- und Gesamteiweißgehaltes. Die Kininogendepletion entsprach in etwa der Eiweißverminderung. Der Kininogen/Eiweiß-Quotient lag etwas über 1.

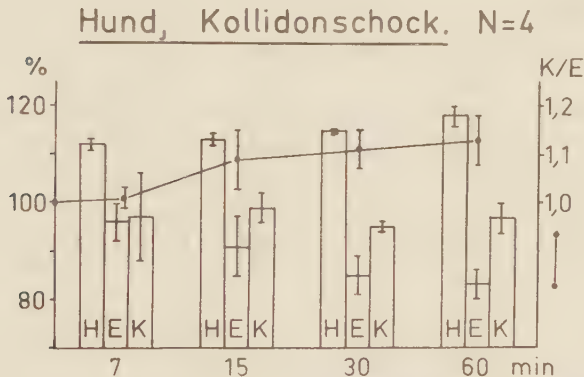


Abb. 9

3. Endotoxinschock

3 Hunden wurde 0,5 mg/kg Körpergewicht E. coli-Endotoxin injiziert. Die 3 anderen Hunde erhielten die 10 - fache Dosis. Die i.v. Injektion von E. coli-Endotoxin verursachte bei allen Hunden ein Kreislaufversagen, das dosisabhängig bei den einzelnen Tieren mehr oder weniger stark ausgeprägt war.

a) Leichte Form des Endotoxinschocks

aa) Blutdruck

Nach der Injektion von 0,5 mg/kg Körpergewicht E. coli-Endotoxin war ein mäßiger Blutdruckabfall zu beobachten. Die Blutdruckwerte nahmen vorübergehend wieder zu und fielen nach etwa 1 Stunde erneut ab.

Tab. 37: Blutdruckwerte im Endotoxinschock des Hundes: 0,5 mg/kg Körpergewicht Endotoxin (in mm Hg).

N = Normalwert

I = 3 min nach Injektion des Endotoxins

min	Tier-Nr.:	1	2	3	MW
N		135	130	110	125
I		110	110	75	98,33
15		115	115	120	116,66
30		115	115	115	115
60		110	90	95	98,33
120		95	95	100	96,66
360		100	110	100	103,33

bb) Kininogene

Die Kininogenwerte erniedrigten sich nur geringfügig. Sie erreichten immerhin 3 min nach der Injektion des Endotoxins noch 96,87% ($\pm 3,64$), nach 15 min 96,4% ($\pm 5,80$), nach 30 min 93,2% ($\pm 5,50$), nach 60 min 88,6% ($\pm 7,26$), nach 2 Stunden 93,2% ($\pm 2,95$) und nach 6 Stunden 93,3% ($\pm 4,56$) des Ausgangswertes.

Tab. 38: Gehalt des Plasmas an Bradykinin (als Vorstufe) im
Endotoxinschock des Hundes: 0,5 mg/kg Körpergewicht
Endotoxin (in 10^{-6} g/ml).

N - Normalwert

I - 3 min nach Endotoxininjektion

min	Tier-Nr.:	1	2	3
N		2,60	2,52	2,52
I (3)		2,52	2,60	2,28
15		2,36	2,72	2,28
30		2,40	2,60	2,12
60		2,36	2,52	1,89
120		2,52	2,40	2,20
360		2,20	2,52	2,40

cc) Gesamteiweiß

Die Verminderung des Gesamteiweißgehaltes war wie die Kininogen-depletion nur schwach ausgeprägt. Die Werte betrugen 3 min nach der Endotoxinapplikation 96,67% ($\pm$ 3,93), nach 15 min 98,0% ($\pm$ 3,46), nach 30 min 93,2% ($\pm$ 5,36), nach 60 min 93,83% ($\pm$ 7,33), nach 120 min 92,2% ($\pm$ 3,43) und nach 360 min 90,03% ($\pm$ 9,07) des Normalwertes.

Tab. 39: Gesamteiweißgehalt des Plasmas im Endotoxinschock
des Hundes: 0,5 mg/kg Körpergewicht Endotoxin
(in g%).

min	Tier-Nr.:	1	2	3
N		6,43	5,62	5,04
I (3)		5,71	5,56	5,14
15		6,3	5,16	5,24
30		5,37	5,73	4,74
60		6,95	5,06	4,2
120		5,67	5,04	4,99
360		6,19	4,68	4,56

dd) Hämatokrit

Nach der Injektion des Endotoxins blieb der Hämatokrit zunächst noch unverändert. Erst nach 15 min lag er 4,7% ($\pm 1,30$), nach 30 min 7,03% ($\pm 1,89$), nach 60 min 5,5% ($\pm 4,54$), nach 120 min 4,77% ($\pm 1,71$) und nach 360 min 1,7% ($\pm 2,01$) über dem Ausgangswert.

Tab. 40: Hämatokrit (in %).

min	Tier-Nr.:	1	2	3
N		48	45	51
I (3)		48	45	51
15		51	46	54
30		53	48	53
60		55	45	52
120		49	47	55
360		47	46	53

ee) Vergleichende Betrachtung

Tab. 41: Kininogene, Gesamteiweiß, Hämatokrit im
Endotoxinschock des Hundes: 0,5 mg/kg Körpergewicht
Endotoxin (Mittelwert in %).

min	Kininogene	Gesamteiweiß	Hämatokrit
N	100	100	100
I (3)	96,87	96,67	100
15	96,4	98,0	104,7
30	93,2	93,2	107,03
60	88,6	93,83	105,5
120	93,2	92,2	104,77
360	93,3	90,03	101,7

Die Injektion von 0,5 mg/kg Körpergewicht E. coli-Endotoxin führte beim Hund zu einer geringen Hämokonzentration. Es zeigte sich weiterhin eine schwache Kininogen- und Eiweißverminderung im Plasma. Der Kininogen/Eiweiß-Quotient blieb unverändert.

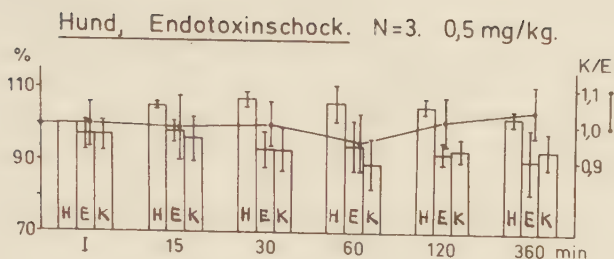


Abb. 10

b) Schwere Form des Endotoxinschocks

aa) Blutdruck

Die i.v. Injektion von 5 mg/kg Körpergewicht E. coli-Endotoxin verursachte einen deutlichen Blutdruckabfall innerhalb von 3 min. Die Blutdruckwerte, die bis auf die Hälfte ihres Ausgangswertes gesunken waren, stiegen nach 15 min wieder an. Es kam nach etwa 1 Stunde zu einem erneuten Blutdruckabfall.

(Tab. siehe nächste Seite)

Tab. 42: Blutdruckwerte im Endotoxinschock des Hundes:
5 mg/kg Körpergewicht Endotoxin (in mm Hg).

N = Normalwert

I = 3 min nach Endotoxininjektion

min	Tier-Nr.:	1	2	3	MW
N		120	140	130	130
I (3)		60	65	80	68,33
15		105	115	100	106,66
30		100	135	110	115
60		85	100	90	91,66
120		85	110	100	98,33
360		110	100	110	106,66

bb) Kininogene

Der Kininogengehalt des Plasmas war 3 min nach der Injektion des Endotoxins um 10,6% ($\pm$ 3,68), nach 15 min um 17,03% ($\pm$ 2,12), nach 30 min um 23,03% ($\pm$ 0,98), nach 1 Stunde um 17,03% ($\pm$ 2,12), nach 2 Stunden um 11,47% ($\pm$ 5,74) und nach 6 Stunden um 9,57% ($\pm$ 9,29) vermindert.

Tab. 43: Gehalt des Plasmas an Bradykinin (als Vorstufe) im
Endotoxinschock des Hundes: 5 mg/kg Körpergewicht
Endotoxin (in 10^{-6} g/ml).

min	Tier-Nr.:	1	2	3
N		1,92	4,50	3,65
1 (3)		1,60	4,00	3,50
15		1,52	3,75	3,15
30		1,44	3,50	2,85
60		1,52	3,75	3,15
120		1,92	3,75	3,00
360		2,00	4,25	2,65

cc) Gesamteiweiß

Der Proteinspiegel war etwas weniger stark gesenkt als der Kininogenspiegel. Die Gesamteiweißwerte lagen 3 min nach der Endotoxininjektion um 1,07% ($\pm$ 3,62), nach 15 min um 8,93% ($\pm$ 1,38), nach 30 min um 7,33% ($\pm$ 11,43), nach 1 Stunde um 15,27% ($\pm$ 4,28), nach 2 Stunden um 4,27% ($\pm$ 8,45) und nach 6 Stunden um 3,4% ($\pm$ 6,41) niedriger als der Ausgangswert.

Tab. 44: Gesamteiweiß (in %).

min	Tier-Nr.:	1	2	3
N		5,36	6,64	6,3
I (3)		5,50	6,08	6,46
15		5,02	6,00	5,60
30		6,20	5,31	5,19
60		4,89	5,22	5,19
120		6,05	5,91	5,38
360		5,85	6,19	5,52

dd) Hämatokrit

Der Hämatokritwert war 3 min nach der Injektion des Endotoxins um 5,13% ($\pm$ 1,56), nach 15 min um 8,1% ($\pm$ 1,05), nach 30 min um 11,77% ($\pm$ 1,82), nach 60 min um 2,33% ($\pm$ 6,41), nach 120 min um 8,0% ($\pm$ 5,08) und nach 360 min um 8,1% gegenüber dem Ausgangswert erhöht.

Tab. 45: Hämatokrit (in %)

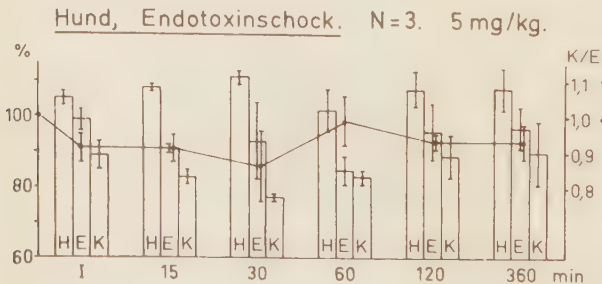
min	Tier-Nr.:	1	2	3
N		43	56	39
I (3)		44	59	42
15		46	60	43
30		47	62	45
60		39	58	44
120		45	57	46
360		44	57	47

ee) Vergleichende Betrachtung

Tab. 46: Kininogene, Gesamteiweiß, Hämatokrit
(Mittelwert in %)

min	Kininogene	Gesamteiweiß	Hämatokrit
N	100	100	100
I (3)	89,40	98,93	105,13
15	82,97	91,07	108,10
30	76,97	92,67	111,77
60	82,97	84,73	102,33
120	88,53	95,73	108,00
360	90,43	96,60	108,10

Nach der i.v. Injektion von 5 mg/kg Körpergewicht E. coli-Endotoxin war bei allen Hunden eine deutliche Hämokonzentration zu beobachten. Die Kininogendepletion war etwas stärker ausgeprägt als die Abnahme des Gesamteiweißgehaltes. Der Kininogen/Eiweiß-Quotient erreichte durchschnittlich 30 Minuten nach der Endotoxininjektion sein Minimum von $0,8561 \pm 0,1035$. Der mittlere Fehler des Mittelwertes von $\pm 0,1035$ ist hierbei relativ hoch, da nämlich nur in einem Fall der Kininogenwert nach 30 Minuten um 40,8% stärker gefallen war als der Gesamteiweißwert. In den beiden anderen Versuchen lagen trotz des erheblichen Kreislaufversagens die Kininogenwerte maximal 6% bzw. 15% unter den Gesamteiweißwerten.



D) DISKUSSION

Unsere Ergebnisse stehen im Widerspruch zu den meisten Arbeiten der letzten 20 Jahre über die Veränderungen des Plasmakininogengehaltes im Kreislaufschock.

Beim Entblutungsschock des Hundes konnten wir zwar ebenso wie beispielsweise MEYER (23) einen Kininogenabfall im Plasma beobachten, allerdings zeigte sich gleichzeitig eine Verminderung des Gesamteiweißes und des Hämatokrits, die bei beiden Parametern noch ausgeprägter war als die Kininogendepletion, so daß vielmehr an eine Kininogenzunahme (= Kininogeneinstrom in die Blutbahn) zu denken ist. MEYER (23) versetzte seine Tiere derart in einen Entblutungsschock, daß sich - wie auch bei unseren Entblutungsschockversuchen - schon nach kurzer Zeit ein Blutdruckabfall von ca. 140 mmHg auf 40 mmHg einstellte. Die von ihm gefundene Kininogendepletion kann nicht als absoluter Wert betrachtet werden, da sie nicht in Relation zum Hämatokrit und Gesamteiweiß gesetzt wurde. Dies gilt auch für die Versuche von DINIZ und MITARBEITERN (10), die ebenfalls beim Entblutungsschock des Hundes eine Kininogenverminderung beobachtet haben.

Wenn WEBSTER und CLARK (32) keine überzeugende Kininogenabnahme im hämorrhagischen Schock des Hundes feststellen konnten, so ist damit noch nicht bewiesen, daß keine Kininogenverschiebungen (so z.B. im Sinne eines Kininogeneinstroms) stattfanden, da auch sie auf eine gleichzeitige Gesamteiweiß- und Hämatokritbestimmung verzichteten. Die Blutdruckveränderungen während des Entblutungsschocks beim Hund waren aus ihrer Arbeit nicht ersichtlich.

Der hämorrhagische Schock des Kaninchens war in unseren Versuchen durch einen erheblichen Hämatokritabfall charakterisiert. Da sich Kininogen- und Eiweißgehalt parallel erniedrigten, darf man annehmen, daß eine spezifische Kininogenabnahme nicht erfolgte. Der Kininogen/Eiweiß-Quotient war nur geringfügig erhöht (maximal 1,1272). In Anbetracht der Fehlerbreite von $\pm 10\%$ bei der Kininogenbestimmung (s. Kontrollversuche) kann man über einen Kininogeneinstrom aus dem extraplasmatischen Raum in dieser Versuchsgruppe nicht diskutieren.

Untersuchungen über Kininogenveränderungen im Entblutungschock des Kaninchens konnten wir in der Literatur nicht finden.

Der Verbrennungsschock führte beim Kaninchen (in seiner schweren und leichten Form) zu einer beachtlichen Kininogendepletion. Dieses Ergebnis ließe eine spezifische Kininogenabnahme vermuten, zumal der Hämatokritwert anstieg. Der Kininogen/Eiweiß - Quotient lag jedoch bei 1,0. Es kam somit zu einem Eiweißverlust aus der Blutbahn, zu welchem der Kininogenabfall parallel verlief. Eine Umwandlung von Kininogen in Kinin war also nicht nachweisbar.

Im traumatischen Schock des Kaninchens entsprach die Kininogendepletion völlig der Gesamteiweiß- und Hämatokritverminderung. Wahrscheinlich handelte es sich hier um einen Blutverlust in das geschädigte Gewebe. Eine spezifische Kininogenabnahme war so auch hier nicht zu finden. Vergleichbare Arbeiten über den Verbrennungs- und traumatischen Schock konnten wir in der Literatur nicht finden.

Auch im Endotoxinschock des Kaninchens sank der Kininogengehalt des Plasmas fast gleichsinnig mit den Eiweißwerten. Der Hämatokrit stieg entsprechend einer leichten Hämokonzentration an. ERDÖS und MIWA (12) hatten während des Endotoxinschocks beim Kaninchen neben den Kininogenen im Plasma auch das Gesamteiweiß und den Hämatokrit bestimmt. Sie injizierten den Kaninchen die doppelte Menge an E. coli-Endotoxin wie wir in unseren Versuchen. Der Blutdruckabfall war ähnlich wie bei unseren Tieren. Die 3 Parameter (Kininogen, Eiweiß und Hämatokrit) veränderten sich jedoch nicht. Andere Autoren hingegen (20) fanden auch wie wir eine Veränderung des Hämatokrits im Endotoxinschock des Kaninchens.

Beim Endotoxinschock des Hundes konnten wir beobachten, daß eine geringe Dosis an Endotoxin (0,5 mg/kg Körpergewicht) eine mäßige Kininogenverminderung neben einer Hämokonzentration hervorrief. Jedoch blieb der Kininogen/Eiweiß-Quotient unverändert. Bei hohen Endotoxindosen (5 mg/kg Körpergewicht) erfolgte eine deutlichere Hämokonzentration. Die Kininogenwerte waren

in einem Fall um 40,8% niedriger als die Gesamteiweißwerte. In den beiden anderen Versuchen war der Kininogengehalt nur um 15% bzw. 6% stärker gesenkt als der Gesamteiweißgehalt. GREEFF und MITARBEITER (15) und MEYER (23) fanden im Endotoxinschock des Hundes einen Kininogenabfall von ca. 60% bis 70%, DINIZ und MITARBEITER (10) von nur 30%, während WEBSTER und CLARK (32) keine Kininogendepletion nachweisen konnten. Die Veränderungen des Gesamteiweißes und des Hämatokrits ließen aber alle Autoren unberücksichtigt, so daß ihre Ergebnisse nicht zu vergleichen sind. Unter Berücksichtigung der Fehlerbreite von $\pm 10\%$ bei der Kininogenbestimmung war in unseren Versuchen nur bei einem Hund eine deutliche Abnahme des Kininogehaltes nachzuweisen.

Den anaphylaktoiden Schock (= Kollidonschock) des Hundes lösten wir so aus, wie GREEFF und MITARBEITER (15) ihn in ihrer Methodik beschrieben hatten, um dadurch bessere Vergleichsmöglichkeiten zu schaffen. Wir beobachteten bei unseren Hunden den gleichen Schockverlauf mit dem charakteristischen Blutdruckabfall wie GREEFF und MITARBEITER in ihren Versuchen. Es zeigte sich bei unseren Hunden neben einer Hämokonzentration eine mäßige Kininogendepletion, die jedoch von einer entsprechenden Gesamteiweißverminderung begleitet war. Der Kininogen/Eiweiß - Quotient lag etwas über 1,0. Wir konnten somit trotz des erheblichen Kreislaufversagens im anaphylaktoiden Schock des Hundes keine spezifische Kininogenabnahme feststellen. GREEFF und MITARBEITER hingegen berichteten von einem deutlichen Kininogenabfall im anaphylaktoiden Schock des Hundes. Jedoch hatten auch sie bei ihren Untersuchungen das Gesamteiweiß und den Hämatokrit nicht bestimmt, so daß Konzentrations- bzw. Verdünnungseffekte und Eiweißverschiebungen durch ihre Versuchsanordnung nicht erfaßt werden können.

GARBE und MITARBEITER (13a) fanden in jüngster Zeit im anaphylaktischen und Anaphylatoxin-Schock des Meerschweinchens eine Korrelation zwischen der Kininogendepletion und der Gesamtproteinverminderung. Sie deuteten die Kininogenabnahme ebenfalls als Folge einer Erniedrigung des Gesamteiweißes.

Diese Versuche an Hund und Kaninchen haben gezeigt, daß bei

allen unseren experimentellen Schockmodellen der Kininogengehalt des Plasmas abnimmt. Für sich allein betrachtet ließe dieses Ergebnis auf eine Beteiligung der Plasmakinine am Schockgeschehen schließen.

Da es aber im Schock zu Eiweißverlusten in gequetschte oder verbrannte Gebiete kommt und es auch möglich wäre, daß durch die Hypoxidose die Gefäßpermeabilität der allgemeinen Mikrozirkulation für Eiweißkörper erhöht ist, wäre zu diskutieren, wieweit die gemessene Verminderung der Kininogenkonzentrationen nicht auf einer Umwandlung von Kininogen in Kinin, sondern auf einer Verschiebung in den extraplasmatischen Raum beruht. Wir fanden bei unseren Versuchen, daß mit Ausnahme im Entblutungs- und Endotoxinschock des Hundes die Abnahme des Kininogengehaltes mit einer entsprechenden Verminderung des Gesamtproteins einhergeht.

Die Verminderung des Gesamtproteins kann durch Verlust von Eiweiß in den extraplasmatischen Raum oder durch Einströmen von Flüssigkeit aus dem extravasalen Raum zustande kommen. Die Messung des Hämatokrits zeigte einen Verdünnungseffekt beim Entblutungs- und traumatischen Schock, dagegen beim Verbrennungs-, Endotoxin- und anaphylaktoiden Schock einen Konzentrationseffekt. Die Verminderung der Kininogenkonzentration kann also beim Entblutungs- und traumatischen Schock als Verdünnungseffekt, beim Verbrennungs-, Endotoxin- und anaphylaktoiden Schock als Verlust in den extraplasmatischen Raum aufgefaßt werden. Es ist bekannt, daß Exsudate Kininogen enthalten (18).

Im Endotoxinschock des Hundes konnten wir allerdings bei starker Dosierung des Endotoxins in 2 von 3 Versuchen eine spezifische Kininogendepletion von 15% bzw. 40,8% beobachten. Möglicherweise hat hier eine Aktivierung des Kininsystems stattgefunden. Im Entblutungsschock des Hundes hingegen zeigte sich eine relative Zunahme des Kininogengehaltes. Es ist anzunehmen, daß bei unseren hämorrhagischen Schockmodellen des Hundes Kininogen mit der einströmenden Flüssigkeit aus dem extravasalen Raum in das Gefäßsystem gelangt. Es ist für eine Anzahl von Plasmaproteinen erwiesen, daß sie im Gewebe in größerer Menge vorliegen als im Plasma (beispielsweise das Plasmaalbumin der Ratte (29)).

Da in unseren übrigen Schockversuchen eine Korrelation zwischen Konzentration an Kininogen, Plasmaeiweiß und Hämatokrit bestand, halten wir es für unwahrscheinlich, daß den Kininen im Schock generell eine wesentliche Bedeutung zukommt.

Man kann jedoch anhand dieser Versuche eine Beteiligung des Kininsystems beim Schockgeschehen nicht von vornherein ablehnen. Die Bestimmung des Kininogenspiegels erfolgt durch biologische Methoden, die mit einem Fehler von $\pm 10\%$ behaftet sind. Demnach wird der Untersucher erst auf Änderungen des Kininogenspiegels von ca. 10 % des ursprünglichen Kininogens mit Sicherheit aufmerksam. Wenn sich die Kininogenaktivierung bei unseren Schockmodellen in diesem Rahmen hält, kann sie mit unserer Versuchsanordnung nicht erfaßt werden. Eine direkte Bestimmung des Kinins könnte hier weiterhelfen. Jedoch sind die bisher in der Literatur mitgeteilten Methoden noch nicht befriedigend.

Als weiterer Punkt unserer Diskussion ist die Geschwindigkeit der Kininogenbildung zu berücksichtigen. Wenn nämlich in Kinin umgewandeltes Kininogen in gleichem Tempo nachgebildet würde, wäre dies mit unserer Versuchsanordnung nicht zu erfassen. Da jedoch verlorenes Plasmakininogen erst innerhalb von 12 - 24 Stunden ersetzt wird (18) und die Halbwertszeit für jodmarkiertes Rinderkininogen beim Kaninchen nach HABERMANN mindestens 1800 Minuten beträgt, läßt sich dieser Gesichtspunkt ausschließen.

E) Z U S A M M E N F A S S U N G

Die Veränderungen des Kininogenspiegels wurden im Entblutungsschock des Kaninchens und des Hundes, im Endotoxinschock des Kaninchens und des Hundes, im traumatischen und Verbrennungsschock des Kaninchens und im anaphylaktoiden Schock des Hundes untersucht.

Um scheinbare Veränderungen durch Flüssigkeits- oder Eiweißverschiebungen zwischen intra- und extravasalem Raum zu erfassen, wurden gleichzeitig der Hämatokrit und das Gesamteiweiß bestimmt.

Der Kininogenspiegel fiel bei allen untersuchten Schockformen ab. Der Hämatokrit verminderte sich im Entblutungsschock des Kaninchens und des Hundes und im traumatischen Schock des Kaninchens, während es im Verbrennungs- und Endotoxinschock des Kaninchens sowie im anaphylaktoiden und Endotoxinschock des Hundes zu einer Hämokonzentration kam.

Das Gesamteiweiß des Plasmas nahm bei allen Schockformen ab.

Da im Entblutungs- und traumatischen Schock des Kaninchens der Hämatokrit und das Gesamteiweiß parallel zur Kininogenverminderung abfiel, im Verbrennungs- und Endotoxinschock des Kaninchens und im anaphylaktoiden Schock des Hundes eine Korrelation zwischen der Kininogen- und Gesamteiweißabnahme bestand, ist die bei unseren Versuchen gefundene Kininogendepletion deshalb keine echte Umwandlung von Kininogen in Kinin, sondern beim Entblutungs- und traumatischen Schock des Kaninchens ein Verdünnungseffekt, beim Verbrennungs- und Endotoxinschock des Kaninchens und beim anaphylaktoiden Schock des Hundes ein Verlust von Kininogen mit dem Gesamteiweiß in den extravasalen Raum.

Eine Ausnahme davon bildeten 2 Hunde beim Endotoxinschock, bei dem eine spezifische Kininogendepletion von 15% bzw. 40% nachweisbar war.

Beim Entblutungsschock des Hundes wurde eine Kininogenzunahme im Plasma beobachtet, die durch Einstrom von extravasalem Kininogen erklärt werden kann.

Die von unseren Versuchsergebnissen abweichenden Berichte in der Literatur über eine Kininogenverminderung im Schock sind dadurch

zu erklären, daß von den jeweiligen Autoren lediglich das Kininogen, nicht aber der Hämatokrit und das Gesamteiweiß bestimmt wurden. Nach unseren Versuchen kommt es mit Ausnahme des Endotoxinschocks des Hundes zu keiner nennenswerten spezifischen Kininogendepletion im Schock.

F) L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ATTAR, S.M.A., et al.: Bradykinin in human shock.
Surg. Forum 18: 46-47 (1967)
2. BACK, N., WILKENS, H. und STEGER R.: in: E.G. Erdös,
N. Back, F. Sicuteri (Hrsg.):
Hypotensive Peptides, Berlin (1966), S. 485
3. BERALDO, W.T.: Formation of bradykinin in anaphylactic and
peptone shock.
Am.J.Physiol. 163: 283-289 (1950)
4. BLÜMEL, G.: Über die Freisetzung von biologisch aktiven Poly-
peptiden im Schock.
Langenbecks Arch.Klin.Chir. 319:981-985
(1967)
5. BROCKLEHURST, W.E. and LAHIRI, S.C.: The production of bradykinin
in anaphylaxis.
J.Physiol. 160: 15p u. 16p (1962)
6. CIRSTEA, M., SUHACIU, G. and BUTCULESCU, I.: Bradykinin and
anaphylactic shock in dogs, guinea-pigs
and rabbits.
Arch.Int.Physiol.73: 231-241 (1965)
7. COHRS, P., JAFFÉ, R. und MEESEN, H.: Pathologie der Laborato-
riumstiere.
Springer-Verlag, Berlin, Göttingen,
Heidelberg (1958)
8. CORRADO, A.P., REIS, M.L., CARVALHO, I.P. and DINIZ, C.R.:
Bradykininogen and bradykinin in the
cardiovascular shock produced by prote-
olytic enzymes.
Biochem.Pharmacol. 15: 959-970 (1966)
9. DAWSON, W., STARR, M.S. and WEST, G.B.: Bradykinin and anaphy-
laxis in the rat.
J.Physiol. 180: 14p (1965)
10. DINIZ, C.R., CARVALHO, I.F., REIS, M.L. and CORRADO, A.P.:
Bradykininogen in some experimental
conditions. in: M. Rocha e Silva and
H. Rothschild eds: Bradykinin and related
Kinins
p. 15-20, Sao Paulo (1967)

11. DINIZ, C.R., CARVALHO, I.F., RYAN, J. and ROCHA e SILVA, M.:
A micromethod for the determination of
Bradykininogen in blood plasma.
Nature 192: 1194-1195 (1961)
12. ERDÖS, E.G. and MIWA, I.: Effect of endotoxin shock on the
plasma kallikrein-kininsystem of the
rabbit.
Fed. Proc. 27: 92-95 (1968)
13. FREY, E.K., KRAUT, H. und WERLE, E.: Kallikrein.
Stuttgart, Ferdinand Enke (1950)
- 13a. GARBE, G., FRANK, R., SINGHOFF, M. und FRIEDBERG, K.D.:
Zur Frage der Kininbeteiligung am ana-
phylaktischen und Anaphylatoxin-Schock
des Meerschweinchens.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Exp.Pathol.
Pharmakol. 266: 330 (1970)
14. GOODWIN, L.G., JONES, C.R., RICHARDS, W.H.G. and COHN, J.:
Pharmacologically active substances in
the urine of burned patients.
Brit. J.Exp.Path. 44: 551 (1963)
15. GREEFF, K., SCHARNAGEL, K., LÜHR, R. und STROBACH, H.:
Die Abnahme des Kininogengehaltes des
Plasmas beim toxischen, anaphylaktischen
und anaphylaktoiden Schock.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Exp.Pathol.
Pharmakol. 252: 235-245 (1966)
16. HABERMANN, E.: Das Kininsystem - pathophysiologische Bedeutung
und therapeutische Konsequenzen.
Internist 7: 364-369 (1966)
17. HABERMANN, E.: Fortschritte auf dem Gebiet der Plasmakinine.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Exp.Pathol.
Pharmakol. 245: 230-253 (1963)
18. HABERMANN, E.: Kininogen.
Hdb. exp. Pharmak. 25: S.250-254
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg,
New York (1970)
19. KOSLOWSKI, I., und GASCHKEIT, W.: Behandlung von Verbrennungen.
mit einem Ferment-Inaktivator.
Klin. Wschr. 38: 1219-1220 (1960)

20. LASCH, H.G.: Pathophysiologie des Endotoxinschocks.
Med. Welt 36: 1780-1785 (1967)
21. LECOMTE, I.: Consommation des kininogenes plasmatiques au cours
du choc anaphylactique du Lapin.
C.R.Soc.Biol. 155: 1411-1413 (1961)
22. MERTZ, D.P.: Über das Wesen der Kininhormone.
Wien.Klin.Wschr. 79: 169-179 (1967)
23. MEYER, A.: Die Wirkung von Trasylol bei Schockzuständen.
in: R. Gross, G. Kroneberg (Hrsg.):
Neue Aspekte der Trasylol-Therapie.
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart
S. 142-146 (1965)
24. NIES, A.S., et al.: Contribution of kinins to endotoxin shock
in unaesthetized Rhesus Monkeys.
Circ.Res. 22: 155-164 (1968)
25. RITTER, R.: Behandlung des Waterhouse-Friedrichsen-Syndroms
(bei Meningokokkensepsis) mit Trasylol.
München.Med.Wschr. 109: 2238-2242 (1967)
26. ROCHA e SILVA, M., BERALDO, W.T. and ROSENFELD, G.:
Bradykinin, hypotensive and smooth muscle
stimulating factor released from Plasma
globulin by snake venoms and by trypsin.
Am.J.Physiol. 156: 261-273 (1949)
27. ROCHA e SILVA, M. and HOLZHACKER, E.L.: Liberation of brady-
kinin from plasma by treatment with
peptone or by boiling with HCl.
Arch.Int.Pharmacodyn. 122: 168 (1959)
28. SAILER, F.X.: Vergleichende Untersuchungen beim Entblutungs-,
Verbrennungs- und traumatischen Schock.
Hab.-Schr., Med-Fak. Gießen (Dez. 1969)
29. Sellers, A.L. KATZ, J., BONORRIS, G. and OKYAMA, S.:
Determination of extravascular albumin
in the rat.
J. Lab.Clin.Med. 68: 177 (1966)
30. STRUMIA, M.M., et al.: Methods of blood preservation in general
and preparation, preservation and use
of red cell suspensions.
Amer.J.Clin.Path. 24.: 260-265 (1954)

31. TRAUTSCHOLD, I. und RÜDEL, G.: Neuere Ergebnisse auf dem Gebiet der Plasmakinine.
Klin.Wschr. 41: 297-311 (1963)
32. WEBSTER, M.E. and CLARK, W.R.: Significance of the callikrein-callidinogen-callidin system in shock.
Am.J.Physiol. 197: 406 (1959)
33. WERLE, E.: Über Plasmakinine.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.Exp. Pathol. Pharmakol. 245: 254-262 (1963)
34. WERLE, E.: Plasma-Kinine.
München.Med.Wschr. 107: 2486-2493 (1966)
35. WERLE, E.: Zur Kenntnis des Kallikreins.
Angew. Chem. A 60: 53 (1948)
36. WERLE, E. und BEREK, U.: Über Kallidin.
Biochem. Zschr. 320: 136-145 (1950)
37. WERLE, E., GÖTZE, W. und KEPPLER, A.: Über die Wirkung des Kallikreins auf den isolierten Darm und über eine neue darmkontrahierende Substanz.
Biochem.Zschr. 289: 217 (1937)

G) TABELLARISCHER ANHANG

Kininogen / Eiweiß - Quotient

I. Kaninchen

1. Entblutungsschock

min	Mittelwert	Mittlerer Fehler des Mittelwertes
N	1	--
Ia	1,0164	0,0592
Ib	1,1004	0,0918
15	1,1137	0,0490
30	1,1158	0,0265
60	1,1272	0,0316
120	1,1080	0,0200
360	--	--

2. Verbrennungsschock

a) mittelschwere Verbrennung

min	Mittelwert	Mittlerer Fehler des Mittelwertes
N	1	--
I	1,1549	0,1390
15	1,1491	0,1328
30	1,0856	0,0633
60	1,0319	0,0633
120	1,1056	0,0837
360	1,0876	--

noch Verbrennungsschock

b) stärkere Verbrennung

min	Mittelwert
N	1
I	0,9952
15	1,0001
30	0,9891
60	0,9523
120	0,9981
360	0,9287

3. Traumatischer Schock

min	Mittelwert	Mittlerer Fehler des Mittelwertes
N	1,0000	--
I	0,9637	0,0625
15	1,0159	0,0708
30	1,0151	0,0388
60	1,0595	0,1689
120	1,0573	0,1820
360	0,9189	0,0300

4. Endotoxinschock

min	Mittelwert	Mittlerer Fehler des Mittelwertes
N	1,0000	--
I	1,0401	0,0245
15	1,0358	0,0095
30	1,0131	0,0166
60	1,0487	0,0224
120	1,1108	0,0374
360	1,0505	0,0265

II. Hunde

1. Entblutungsschock

min	Mittelwert
N	1,000
I	1,281
15	1,282
60	1,244
180	1,327

2. Anaphylaktoider Schock

min	Mittelwert	Mittlerer Fehler des Mittelwertes
N	1,0000	--
7	1,0087	0,0173
15	1,0902	0,0582
30	1,1081	0,0400
60	1,1301	0,0490
120	1,1913	0,0715

3. Endotoxinschock

a) leichte Form

min	Mittelwert	Mittlerer Fehler des Mittelwertes
N	1,0000	--
I	1,0062	0,0609
15	0,9898	0,0933
30	1,0037	0,0608
60	0,9501	0,0819
120	1,0158	0,0672
360	1,0438	0,0671

noch Endotoxinschock

b) schwere Form

min	Mittelwert	Mittlerer Fehler des Mittelwertes
N	1,0000	--
I	0,9059	0,0470
15	0,9121	0,0361
30	0,8561	0,1035
60	0,9858	0,0672
120	0,9284	0,0200
360	0,9329	0,0539

Ich danke Herrn Privatdozent Dr. med. F. X. Sailer, Oberarzt der Chirurgischen Universitätsklinik in Gießen, für die freundliche Überlassung des interessanten Themas und seine Hilfe bei der Gestaltung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. E. Habermann, Direktor des Pharmakologischen Institutes der Universität Gießen, bin ich für die Kininogenuntersuchungen und für die Anregungen, Unterstützung und Beratung, die mir bei der Durchführung dieser Arbeit zuteil wurden, zu großem Dank verpflichtet.

Ich danke den BAYER-Werken, Leverkusen, für ihre finanzielle Unterstützung bei den Experimenten.

Lebenslauf

Ich, Joachim Müller, wurde am 5.12.1945 als viertes Kind des Arztes Dr. Werner Müller und seiner Ehefrau Gisela, geb. Ludewig, in Halle an der Saale geboren.

Im Frühjahr 1948 übersiedelte meine Mutter mit uns vier Kindern nach Rennerod im Westerwald, wo mein Vater inzwischen seine ärztliche Praxis eröffnet hatte.

Nachdem ich von 1952-1956 die Grundschule in Rennerod und von 1956-1965 das Fürst-Johann-Ludwig Gymnasium in Hadamar besucht hatte, legte ich im Februar 1965 die Reifeprüfung ab.

Ich begann im Sommersemester 1965 mein Medizinstudium an der Justus Liebig-Universität in Gießen, wo ich im April 1966 das Vorphysikum und im Oktober 1967 das Physikum bestand. Nach einem klinischen Studium von sechs Semestern an derselben Universität habe ich am 21. Januar 1971 das Medizinische Staatsexamen abgelegt.

